



REC'D 22 NOV 1995

WIPO PCT

Bescheinigung

PRIORITY DOCUMENT

Die BASF Aktiengesellschaft in 67056 Ludwigshafen hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung"

am 14. Oktober 1994 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole C 07 D 239/60, C 07 D 251/30, C 07 D 239/78, C 07 D 471/04, C 07 D 491/04, C 07 D 495/04, C 07 D 403/12, C 07 D 417/12, C 07 D 413/12, C 07 D 401/12, A 61 K 31/505 und A 61 K 31/53 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 4. September 1995

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

4018

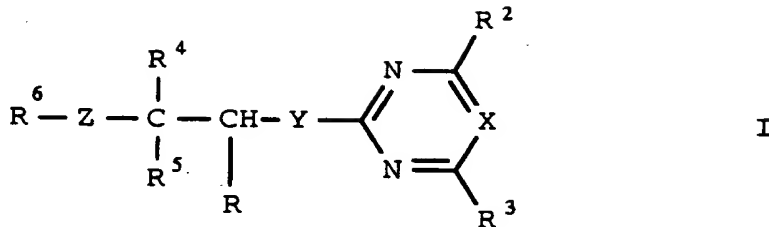
Aktenzeichen: P 44 36 851.8

Patentanspruch

Carbonsäurederivate der Formel I

5

10



in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH
 15 hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten
 folgende Bedeutung haben:

- 20 R^2 Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy,
 C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio;
- 25 X Stickstoff oder CR^{14} , worin R^{14} Wasserstoff oder C_{1-5} -Alkyl
 bedeutet oder CR^{14} zusammen mit CR^3 einen 5- oder 6-gliedrigen
 Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder
 zwei C_{1-4} -Alkylgruppen substituiert sein kann und worin
 jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel,
 -NH oder - NC_{1-4} -Alkyl ersetzt sein kann;
- 30 R^3 Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy,
 C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, -NH-O- C_{1-4} -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylthio oder CR^3
 ist mit CR^{14} wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen
 Ring verknüpft;
- 35 R^4 und R^5 (die gleich oder verschieden sein können):
- 40 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der
 folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro,
 Cyano, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy,
 C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Amino,
 C_1 - C_4 -Alkylamino oder C_1 - C_4 -Dialkylamino; oder
- 45 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte
 Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein
 Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO_2 -, NH- oder
 N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

Beschreibung

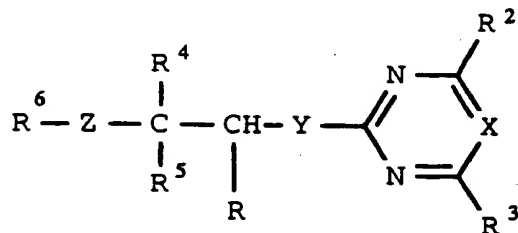
5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

- Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-
konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).
- Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).
- Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.
- Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

40



45

2

- R⁶ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₃-₈-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;
- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
- Z Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung.

3

C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

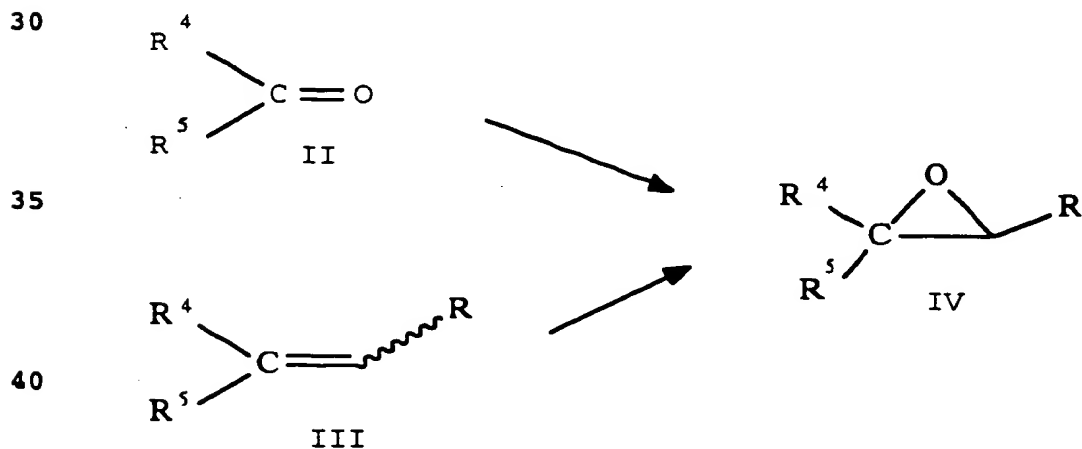
- 5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
10 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

15 Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

Z Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung.

- Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben
20 genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelin-rezeptoren.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Z
25 Schwefel oder Sauerstoff ist, geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben, aus den Ketonen II oder den Olefinen III erhält:



- Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit
45 R = ROOR¹⁰) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, in der R⁶ und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.

2

in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe COOH oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

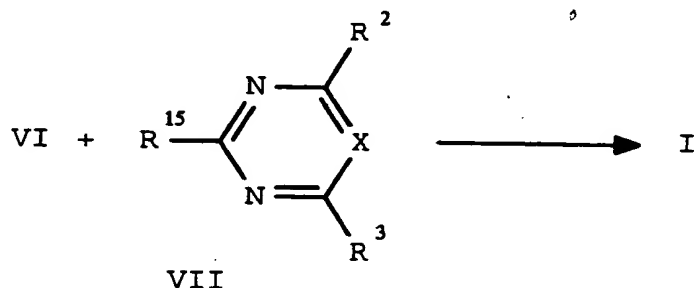
- 5 R² Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- X Stickstoff oder CR¹⁴, worin R¹⁴ Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -NC₁₋₄-Alkyl ersetzt sein kann;
- 10
- 15 R³ Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁₋₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio oder CR³ ist mit CR¹⁴ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 20 R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino; oder
- 25
- Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;
- 30
- R⁶ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₃₋₈-Alkylcarbonylalkyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl oder ein- oder mehrfach, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;
- 35
- 40
- Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio,
- 45

3

derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,

5

10



in der R^{15} Halogen oder $R^{16}-\text{SO}_2-$ bedeutet, wobei R^{16} C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt.

15 Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

20

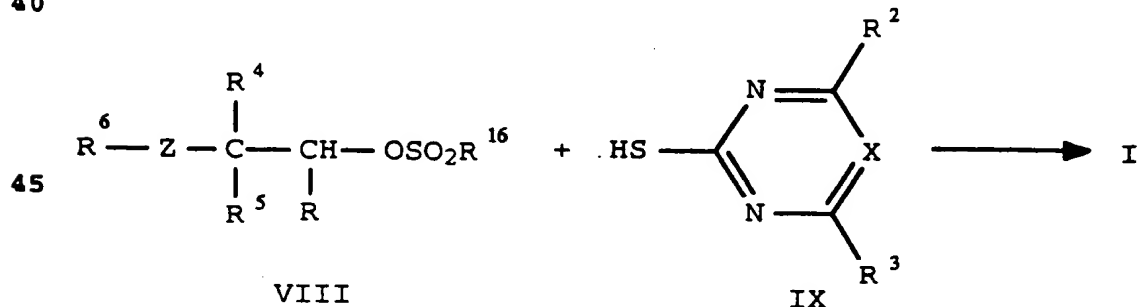
Verbindungen der Formel VII sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natrium-
25 hydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkali-
metallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali-
oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,
eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein
Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

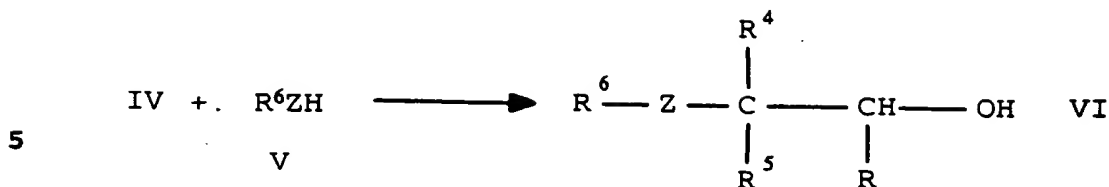
30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet
und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel
I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart
hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen
35 Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allge-
meinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten
die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allge-
meinen Formel IX, in der R^2 , R^3 und X die unter der allgemeinen
Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.

40



45



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einer
Verbindungen der Formel V, im Molverhältnis von etwa 1:1 bis 1:7,
bevorzugt 1 bis 3 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 bis
10 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C, erhitzt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den verwendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

15 Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungs-
mittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische
Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein
können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin,
20 Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstoff-
tetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum
Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Propylenoxid, Dioxan und
Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methyl-ethyl-
keton, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie
25 zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Bei-
spiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol,
Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide,
wie zum Beispiel Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Sulfoxide
und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan,
30 Basen, wie zum Beispiel Pyridin, cyclische Harnstoffe wie
1,3-Dimethylimidazolidin-2-on und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetra-
hydro-2(1H)-pyrimidinon.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich
35 zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungs-
mittelgemisches durchgeführt.

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische 40 Säuren sowie Lewissäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, Bortrifluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeu-
45 tet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen
Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise

5

5 des Lösungsmittels statt.

10

15



25

30 Halogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann

35 weise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in

40 stellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbon-

45 Formel R¹-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl

7

substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R¹-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe



15

in der R¹ die folgende Bedeutung hat:

- a) Wasserstoff;
- 20 b) eine Succinylimidoxygruppe;
- c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:
 - 25 C₁-C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;
 - 30 C₁-C₄-Halogenalkyl, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkyl wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;
 - 35 C₁-C₄-Halogenalkoxy, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkoxy wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy, insbesondere Trifluormethoxy;
 - 40 C₁-C₄-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;
 - 45

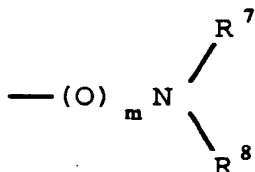
3

C₁-C₄-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio und Ethylthio;

5

d) R¹ ferner ein Rest

10



in dem m für 0 oder 1 steht und R⁷ und R⁸, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

15

Wasserstoff

C₁-C₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl wie oben genannt;

20

C₃-C₆-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl,

25

1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl,

30

1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl,

1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl,

1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl,

1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl,

35

2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl,

2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl,

2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-

methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und

1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl,

40

2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Methyl-2-pentenyl;

C₃-C₆-Alkynyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl,

1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl,

1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl,

45

1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl,

3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl,

1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl,

- 1-Methyl-4-pentynyl, 2-Methyl-3-pentynyl,
2-Methyl-4-pentynyl, 3-Methyl-4-pentynyl,
4-Methyl-2-pentynyl, 1,1-Dimethyl-2-butyryl,
1,1-Dimethyl-3-butyryl, 1,2-Dimethyl-3-butyryl,
5 2,2-Dimethyl-3-butyryl, 1-Ethyl-2-butyryl, 1-Ethyl-3-butyryl,
2-Ethyl-3-butyryl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propynyl, vorzugs-
weise 2-Propynyl, 2-Butynyl, 1-Methyl-2-propynyl und
1-Methyl-2-butyryl, insbesondere 2-Propynyl
- 10 C₃-C₈-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-,
Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis fünf
Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis
zwei der folgenden Gruppen tragen können:
- 15 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy
wie vorstehend genannt, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkenylthio,
C₃-C₆-Alkinyloxy, C₃-C₆-Alkynylthio, wobei die in diesen
Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkynylbestandteile vorzugs-
20 weise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;
- C₁-C₄-Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethyl-
carbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butyl-
carbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl,
25 1,1-Dimethylethylcarbonyl;
- C₁-C₄-Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,
Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl,
1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl,
30 1,1-Dimethylethoxycarbonyl;
- C₃-C₆-Alkenylcarbonyl, C₃-C₆-Alkynylcarbonyl, C₃-C₆-Alkenyloxy-
carbonyl und C₃-C₆-Alkinyloxycarbonyl, wobei die Alkenyl- bzw.
Alkynylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen auf-
35 geführt, definiert sind;
- Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein-
bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-
40 alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl,
3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl,
4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl,
4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlor-
phenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl,
45 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl;

13

Di-C₁-C₄-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropylamino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diisopropylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-ethylamino, N-Isopropyl-N-propylamino;

5

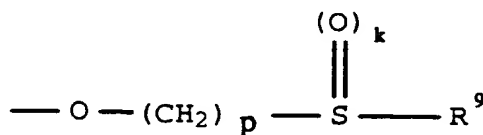
R⁷ und R⁸ ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

10

oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₃-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)₃-;

15

20 e) R¹ ferner eine Gruppe



25

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁹ für

30

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie insbesondere oben genannt.

f) R¹ ferner ein Rest OR¹⁰, worin R¹⁰ bedeutet:

35

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

40

C₃-C₈-Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen kann;

45

C₁-C₈-Alkyl wie insbesonder Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl,

11

- 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann:
- 10 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl,
- 15 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;
- eine C₁-C₈-Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welche ein bis fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und/oder Chlor tragen
- 20 kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen
- 25 kann:
- Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl,
- 30 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl,
- 35 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl, Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenylisoxazol-5-yl, 3-tert.-Butylisoxazol-5-yl;
- eine C₂-C₆-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der folgenden Reste trägt: C₁-C₄-Alkoxyimino, C₃-C₆-Alkynyloxyimino, C₃-C₆-Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino;
- 40
- eine C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;
- 45

12

R¹⁰ ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere

5

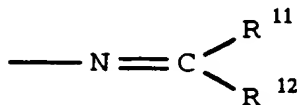
ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

10

15

20

R¹⁰ ferner ein Gruppe



25

worin R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

30

C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

35

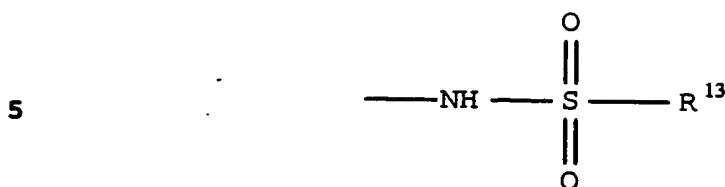
Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

40

oder R¹¹ und R¹² bilden gemeinsam eine C₃-C₁₂-Alkylenkette, welche ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R⁷ und R⁸ genannt.

45

13

g) R¹ ferner ein Restworin R¹³ bedeutet:

10 C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

15 Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I bevorzugt, in denen die Substituenten
20 folgende Bedeutung haben:

R² die bei R¹ im einzelnen genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio-
25 Gruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy;

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin

R¹⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder CR¹⁴ zusammen mit CR³
30 einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-,
35 -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;

R³ die bei R¹ genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy,
40 Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder mit R¹⁴ wie oben genannt zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;

R⁴ und R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere,
z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein
45 können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino,

14

- C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl;
- 5 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;
- R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl
- 10 wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,
- 15 C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;
- Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der
- 20 folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino, wie insbesondere bei R⁷ und R⁴ genannt;
- 25 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl,
- 30 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder
- 35 C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere bei R⁴ genannt;
- Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
- Z Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung.
- 40 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:
- R² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy
- 45 X Stickstoff oder CR¹⁴, worin

15

- R¹⁴** Wasserstoff oder Alkyl bedeutet oder **CR¹⁴** zusammen mit **CR³** einen 4- bis 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-,
5 -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff, -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O- oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S;
- R³** die bei **R¹** genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthiogruppen oder mit **R¹⁴** wie oben genannt zu einem 5- oder
10 6-gliedrigen Ring verknüpft ist;
- R⁴** und **R⁵** Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder
15
- R⁴** und **R⁵** sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein
20 Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;
- R⁶** C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können
25 durch: Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylthio;
- Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Akylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;
30
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf
35 Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
40
- Y** Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
45
- Z** Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung.

16

Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind in der folgenden
Tabelle aufgeführt:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Tabelle: Verbindungen der Formel I, R = -CO-R¹

| R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z |
|---|---------------------------------|---------------------|------------------|------------------|----|---|---|
| OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | S |
| OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | S |
| OCH ₃ | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | S |
| OH | Phenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| OCH ₃ | 2-Fluorphenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| OC ₂ H ₅ | 3-Chlorphenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | N | O | O |
| ON(CH ₃) ₂ | 4-Bromphenyl | Methyl | CF ₃ | CF ₃ | CH | S | O |
| O-CH ₂ -C=CH | Phenyl | Ethyl | OCH ₃ | CF ₃ | CH | O | O |
| OH | Phenyl | Propyl | OCH ₃ | OCF ₃ | CH | O | S |
| OCH ₃ | Phenyl | i-Propyl | OCH ₃ | CH ₃ | CH | O | O |
| OC ₂ H ₅ | Phenyl | s-Butyl | OCH ₃ | Cl | CH | S | O |
| ON(CH ₃) ₂ | 2-Methylphenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| ON(CH ₃) ₂ | 3-Methoxyphenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| ON=C(CH ₃) ₂ | 4-Nitrophenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | 1-Phenylpropin-3-yl | OCH ₃ | OCF ₃ | N | O | S |
| ON=C(CH ₃) ₂ | 2-Hydroxyphenyl | Methyl | OCH ₃ | CH ₃ | N | O | O |
| ONSO ₂ C ₆ H ₅ | 3-Trifluormethylphenyl | Methyl | OCH ₃ | Cl | N | O | O |
| NHPhenyl | 4-Dimethylaminophenyl | Methyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | O |
| OC ₂ H ₅ | Phenyl | Trifluorethyl | CH ₃ | CH ₃ | CH | O | O |

| R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------------|------------------|---------------------------------------|----|---|---|
| ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | Benzyl | Cl | Cl | CH | O | O |
| ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | 2-Methoxyethyl | OCH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ - | | S | O |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ - | | O | O |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | N | O | O |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | O |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | S |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | S |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| OH | Phenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| OH | Phenyl | 2-Thiazolyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| OCH ₃ | 2-Fluorophenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| OC ₂ H ₅ | 3-Chlorophenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | N | O | O |
| ON(CH ₃) ₂ | 4-Bromophenyl | Phenyl | CF ₃ | CF ₃ | CH | S | O |
| O-CH ₂ ≡CH | Phenyl | 2-Fluorophenyl | OCH ₃ | CF ₃ | CH | O | O |
| OH | Phenyl | 3-Chlorophenyl | OCH ₃ | OCF ₃ | CH | O | S |
| OCH ₃ | Phenyl | 4-Bromophenyl | OCH ₃ | CH ₃ | CH | O | O |
| OC ₂ H ₅ | Phenyl | 4-Thiazolyl | OCH ₃ | Cl | CH | S | O |
| ON(CH ₃) ₂ | 2-Methylphenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| ON=C(CH ₃) ₂ | 3-Methoxyphenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |
| NH-SO-C ₆ H ₅ | 4-Nitrophenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | O | O |

| R ¹ | R ⁴ , R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z |
|---|---------------------------------|------------------------|------------------|---------------------------------------|----|---|---|
| OCH ₃ | Phenyl | 3-Imidazolyl | OCH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ - | | O | O |
| OC ₂ H ₅ | Phenyl | 4-Imidazolyl | OCH ₃ | CF ₃ | N | S | O |
| ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | 2-Pyrazolyl | OCH ₃ | OCF ₃ | N | O | S |
| ON=C(CH ₃) ₂ | 2-Hydroxyphenyl | Phenyl | OCH ₃ | CH ₃ | N | O | O |
| NH-SO ₂ -C ₆ H ₅ | 3-Trifluormethylphenyl | Phenyl | OCH ₃ | Cl | N | O | O |
| NHPhenyl | 4-Dimethylaminophenyl | Phenyl | OCH ₃ | OCH ₃ | CH | S | O |
| OC ₂ H ₅ | Phenyl | 2-Dimethylaminophenyl | CH ₃ | CH ₃ | CH | O | O |
| ON(CH ₃) ₂ | Phenyl | 3-Hydroxyphenyl | Cl | Cl | CH | O | O |
| ON=C(CH ₃) ₂ | Phenyl | 4-Trifluormethylphenyl | OCH ₃ | -O-CH ₂ -CH ₂ - | | S | O |
| NH-SO ₂ -C ₆ H ₅ | Phenyl | 2-Oxazolyl | OCH ₃ | CF ₃ | N | S | S |

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem
5 Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und
10 durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

15 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit $> 60 \%$ ET_B - im Vergleich zu ET_A -Rezeptoren eingesetzt.

20

Membranpräparation

Die ET_A -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F_{12} -Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Glutamin, 100 E/ml Penicillin
25 und $0,2 \%$ Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit $0,05 \%$ trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F_{12} -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei $300 \times g$ gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit
30 Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, $\text{pH } 7,4$ mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei $20.000 \times g$ 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

35

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei $1.000 \times g$ und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei $20.000 \times g$ gewonnen.

40

Bindungstests

Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, $\text{pH } 7,4$ mit 5 mM MnCl_2 , $40 \mu\text{g/ml}$
45 Bacitracin und $0,2 \%$ BSA) in einer Konzentration von $50 \mu\text{g}$ Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM $[125\text{J}]-ET_1$ (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM $[125\text{J}]-RZ_3$ (ET_B -Rezeptortest) in

21

Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

10 Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET₁) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

- 20 Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2×10^6 /ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2×10^6 /ml resuspendiert.
- 25
- 30 Das Fluoreszenzsignal von 2×10^5 Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET₁ wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET₁ ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz
- 35 diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

- Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.
- 40

- In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET₁ zu einem deutlichen Blutanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.
- 45

22

Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

5

Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

15

Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

25

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

40

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

45

23

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, 10 Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, 15 Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

20

Synthesebeispiele

Beispiel 1

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

25

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester wurden in 50 ml absolutem Methanol gelöst und bei 0°C mit 0,1 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührte 2 h bei 0°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wurde 30 abdestilliert, der Rückstand mit Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 5,5 g (88 %) eines schwach gelben Öls.

35 Beispiel 2

2-Hydroxy-3-phenoxy-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

5 g (19,6 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,6 g (60 mmol) Phenol wurden zusammen 6 h auf 100°C erhitzt. 40 Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Hexan/Essigestergemischen erhielt man 4,9 g (77 %) eines schwach gelben Öls.

45

24

Beispiel 3

2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester

- 5 2,86 g (10 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g (12 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührte 1 h und gab dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vorsichtig mit 10 ml Wasser
- 10 hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 10 ml Ether versetzt und der
- 15 entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 3,48 g (82 %) eines weißen Pulvers.
- Fp.: 81°C

Beispiel 4

- 20 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure
- 2,12 g (5 mmol) 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dioxan
- 25 gelöst, mit 10 ml 1 n KOH-Lösung versetzt und 3 h bei 100°C gerührt. Die Lösung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert. Anschließend stellte man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahierte mit Essigester. Nach Trocknen über
- 30 Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit einem Ether/Hexan-Gemisch versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verblieben 1,85 g (90 %) eines weißen Pulver.
- Fp.: 167°C

35

Beispiel 5

2-[(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yl)thio]-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester

- 40 7,16 g (25 mmol) 2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührte 2 h bei Raumtemperatur, wusch mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und engte im
- 45 Vakuum ein. Der Rückstand wurde in DMF aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml

25

DMF getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 h bei 60°C goß man auf 1 Liter Eiswasser und saugte den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verblieben 3,19 g (29 %) eines weißen Pulvers.

5

Beispiel 6

2-Benzhydrylidenamino-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

- 10 10,65 g (42 mmol) N-(Diphenylmethylen)-glycinmethylester wurden in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Stickstoff vorgelegt. Bei -78°C tropfte man 31,5 ml (63 mmol) einer 2 molaren Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran zu und rührte 1 h. Zu dieser Lösung wurden 12,5 g (50 mmol) Bromdiphenylmethan, gelöst in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran, bei -78°C getropft und 2 h
- 15 nachgerührt. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt, das Tetrahydrofuran im Vakuum abgedampft, die Wasserphase mit Essigester extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Hexan/Essigestergemischen chromatographisch gereinigt und man erhielt 5,25 g (30 %) eines hell-
- 20 gelben Öls.

Beispiel 7

2-Amino-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester

- 25 5,25 g (12,5 mmol) 2-Benzhydrylidenamino-3,3-diphenylpropionsäuremethylester wurden in 160 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 30 ml verdünnter Salzsäure versetzt und 90 min gerührt. Tetrahydrofuran wurde im Vakuum abgedampft und die Verunreinigungen mit Essigester extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 5 %iger Ammoniak-
- 30 Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingedampft. Man erhielt 2,84 g (89 %) eines gelben Öls.

35 Beispiel 8

2-Hydroxy-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester

- 2,07 g (8,1 mmol) 2-Amino-3,3-diphenyl-propionsäuremethylester wurden bei 0°C in 30 ml 0,5 molarer Schwefelsäure gelöst. Dazu
- 40 tropfte man 1,8 g (25,7 mmol) Natriumnitrit, gelöst in 15 ml Wasser und rührte 1 h nach. Die Lösung wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der im Vakuum eingedampfte Rückstand wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/
- 45 Essigester-Gemischen chromatographisch gereinigt und man erhielt 1,16 g (56 %) eines weißen Feststoffs.

26

Beispiel 9

2-Hydroxy-3,3-diphenyl-buttersäuremethylester

1,5 g (5,9 mmol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester,
5 gelöst in 10 ml absolutem Ether, tropfte man zu einer auf -78°C
gekühlten Cuprat-Lösung, hergestellt aus 635 mg (7 mmol) Kupfer-
I-cyanid - gelöst in 10 ml absolutem Ether- und 8,14 ml (13 mmol)
einer 1,6 normalen Methyllithium-Lösung. Man rührte 1 h bei -78°C
und ließ die Lösung dann auf Raumtemperatur erwärmen. Anschlie-
10 ßend wurde mit 100 ml Ether und 100 ml Wasser verdünnt, die
Etherphase mit verdünnter Zitronensäure und mit Natriumhydrogen-
carbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das
Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester-Gemischen
chromatographisch gereinigt, und man erhielt 250 mg (16 %) eines
15 hellgelben Öls.

Analog lassen sich die in Tabelle 1 genannten Verbindungen her-
stellen.

20

25

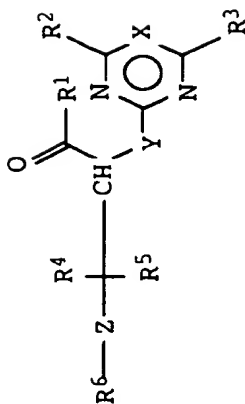
30

35

40

45

Tabelle



| Nr. | R ¹ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|----------------|----------------|-------------------------------------|---|---|------------------|
| 10 | OMe | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | 81 |
| 11 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | 167 |
| 12 | OH | Phenyl | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃ | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 13 | OH | Phenyl | Phenyl | Ethyl | OMe | OMe | CH | O | O | 87 (Zersetz.) |
| 14 | OH | Phenyl | Phenyl | iso-Propyl | OMe | OMe | CH | O | O | 182 |
| 15 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | S | |
| 16 | OH | Phenyl | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 17 | OH | Phenyl | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | OMe | CH | S | O | |
| 18 | OH | Phenyl | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | OMe | C-CH(CH ₃) ₂ | O | O | |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|----------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|---|----------|
| 19 | OH | Phenyl | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | OMe | C-CH(CH ₃) ₃ | O | O | |
| 20 | OH | Phenyl | Phenyl | CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH(CH ₃) ₂ | OMe | NH-OCH ₃ | CH | O | O | |
| 21 | OH | Phenyl | Phenyl | n-Propyl | OMe | OMe | CH | O | O | 174 |
| 22 | OMe | Phenyl | Phenyl | n-Propyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 23 | OH | Phenyl | Phenyl | n-Propyl | OEt | OEt | CH | O | O | |
| 24 | OH | Phenyl | Phenyl | n-Butyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 25 | OH | Phenyl | Phenyl | iso-Butyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 26 | OH | Phenyl | Phenyl | iso-Butyl | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | | O | O | |
| 27 | OH | Phenyl | Phenyl | tert.-Butyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 28 | OH | Phenyl | Phenyl | Cyclopropyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 29 | OH | Phenyl | Phenyl | Cyclopentyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 30 | OH | Phenyl | Phenyl | Cyclohexyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 31 | OH | Phenyl | Phenyl | (CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂ | OEt | OEt | CH | O | O | |
| 32 | OH | Phenyl | Phenyl | (CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ | OMe | OMe | CH | O | O | 173 |
| 33 | OH | Phenyl | Phenyl | HO-CH ₂ -CH ₂ | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 34 | OH | Phenyl | Phenyl | HO ₂ C-(CH ₂) ₂ - | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 35 | OH | Phenyl | Phenyl | Cyclopropylmethylene | OMe | OMe | CH | O | O | 115 |
| 36 | OH | Phenyl | Phenyl | H | OMe | OMe | CH | O | O | |

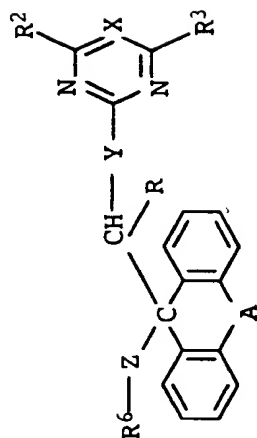
| Nr. | R ¹ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|----------------|----------------|---------------------------|----------------|---|----|---|---|----------|
| 37 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | - | |
| 38 | OH | Phenyl | Phenyl | Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | 136 |
| 39 | OH | Phenyl | Phenyl | Phenyl | OMe | O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C | | O | O | |
| 40 | OMe | Phenyl | Phenyl | Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 41 | OH | Phenyl | Phenyl | p-Isopropyl-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 42 | OH | Phenyl | Phenyl | p-Me-S-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 43 | OH | Phenyl | Phenyl | p-Me-O-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 44 | OH | Phenyl | Phenyl | m-Et-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 45 | OH | Phenyl | Phenyl | o-Me-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 46 | OH | Phenyl | Phenyl | o-Cl-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 47 | OH | Phenyl | Phenyl | m-Br-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 48 | OH | Phenyl | Phenyl | p-F-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 49 | OH | Phenyl | Phenyl | p-F-Phenyl | OMe | OMe | CH | S | O | |
| 50 | OH | Phenyl | Phenyl | p-CH ₃ -Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 51 | OH | Phenyl | Phenyl | m-NO ₂ -Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 52 | OH | Phenyl | Phenyl | O-HO-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|----------------|----|---|---|----------|
| 53 | OH | Phenyl | Phenyl | 3,4-Dimethoxy-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 54 | OH | Phenyl | Phenyl | 3,4-Dioxomethylen-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 55 | OH | Phenyl | Phenyl | 3,4,5-Tri-methoxy-Phenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 56 | OH | Phenyl | Phenyl | Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 57 | OH | Phenyl | Phenyl | o-Cl-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 58 | OH | Phenyl | Phenyl | m-Br-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 59 | OH | Phenyl | Phenyl | p-F-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 60 | OH | Phenyl | Phenyl | o-Me-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 61 | OH | Phenyl | Phenyl | o-Me-Benzyl | OMe | O-CH=CH-C | | O | O | |
| 62 | OH | Phenyl | Phenyl | m-Et-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 63 | OH | Phenyl | Phenyl | p-iso-Pro-pyl-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 64 | OH | Phenyl | Phenyl | p-NO ₂ -Pro-pyl-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 65 | OH | Phenyl | Phenyl | o-Me-O-Pro-pyl-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 66 | OH | Phenyl | Phenyl | o-Me-O-Pro-pyl-Benzyl | OEt | OEt | CH | O | O | |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|---|----|---|---|----------|
| 67 | OH | Phenyl | Phenyl | p-Me-O-Propyl-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 68 | OH | Phenyl | Phenyl | 3,4-Dioxomethylen-Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 69 | OH | p-F-Phenyl | p-F-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 70 | OMe | p-F-Phenyl | p-F-Phenyl | Methyl | OEt | OEt | CH | O | O | |
| 71 | OH | p-Cl-Phenyl | p-Cl-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 72 | OH | p-Me-O-Phenyl | p-Me-O-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 73 | OH | p-Me-O-Phenyl | p-Me-O-Phenyl | Ethyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 74 | OH | p-Me-Phenyl | p-Me-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 75 | OH | p-Me-Phenyl | p-Me-Phenyl | Methyl | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | | O | O | |
| 76 | OH | m-CF ₃ -Phenyl | m-CF ₃ -Phenyl | n-Propyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 77 | OH | m-CF ₃ -Phenyl | m-CF ₃ -Phenyl | n-Propyl | OMe | O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C | | O | O | |
| 78 | OH | p-NO ₂ -Phenyl | p-NO ₂ -Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 79 | OH | p-NO ₂ -Phenyl | p-NO ₂ -Phenyl | Methyl | OMe | O-CH=CH-C | | O | O | |
| 80 | OH | m-Cl-Phenyl | m-Cl-Phenyl | Ethyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 81 | OH | o-F-Phenyl | o-F-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------|------------------|----|---|---|----------|
| 82 | OH | o-F-Phenyl | o-F-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | S | O | |
| 83 | OH | o-Me-O-Phenyl | o-Me-O-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 84 | OH | o-Me-O-Phenyl | o-Me-O-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | S | |
| 85 | OH | 3,4-Dimethoxy-Phe-nyl | 3,4-Dimethoxy-Phe-nyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 86 | OH | 3,4-Dioxo-methylen-Phenyl | 3,4-Dioxo-methylen-Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 87 | OH | p-CF ₃ -Phenyl | p-CF ₃ -Phenyl | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 88 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | OEt | | O | O | |
| 89 | OMe | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | OEt | | S | O | |
| 90 | OH | Phenyl | Phenyl | Ethyl | OMe | NH-OMe | | O | O | |
| 91 | OH | p-Me-O-Phenyl | p-Me-O-Phenyl | n-Propyl | OMe | OCF ₃ | | O | O | |
| 92 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | CF ₃ | | O | O | |
| 93 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | CF ₃ | | O | O | |
| 94 | OH | 3,4-Dimethoxy-Phe-nyl | 3,4-Dimethoxy-Phe-nyl | Benzyl | Me | Me | | O | O | |

| Nr. | R ¹ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------|---|----|---|---|-------------------|
| 95 | OH | 3,4-Dimethoxyphenyl | 3,4-Dimethoxyphenyl | Methyl | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | | O | O | |
| 96 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | | O | O | 126 (Zersetz.) |
| 97 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | O-CH(CH ₃)-CH ₂ -C | | O | O | |
| 98 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | N(CH ₃)-CH=CH-C | | O | O | 118 |
| 99 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | S-C(CH ₃)=C(CH ₃)-C | | O | O | |
| 100 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | O-C(CH ₃)=CH-C | | O | O | |
| 101 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | Me | O-C(CH ₃)=CH-C | | O | O | |
| 102 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | Me | O-CH=CH-C | | O | O | |
| 103 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | Me | S-CH=CH-C | | O | O | |
| 104 | OH | Phenyl | Phenyl | H | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 105 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | | O | O | |
| 106 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | Methyl | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | | O | O | |
| 107 | OH | Phenyl | Phenyl | Methyl | Ethyl | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | | O | O | |



| Nr. | R ¹ | A | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|----------------------------------|---|----------------|---------------------------------------|----|---|---|----------|
| 108 | OH | Bindung | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 109 | OH | CH ₂ | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 110 | OH | CH ₂ -CH ₂ | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 111 | OH | CH=CH | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 112 | OH | O | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 113 | OH | S | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 114 | OH | NH(CH ₃) | Methyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 115 | OH | Bindung | Isopropyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 116 | OH | Bindung | p-Isopropylphenyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 117 | OH | Bindung | Benzyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 118 | OH | CH=CH | Ethyl | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 119 | OH | CH=CH | (CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 120 | OH | CH=CH | Cyclopropylmethylen | OMe | OMe | CH | O | O | |
| 121 | OH | CH=CH | Methyl | OMe | O-CH ₂ -CH ₂ -C | CH | O | O | |

| Nr. | R ¹ | A | R ⁶ | R ² | R ³ | X | Y | Z | Smp [°C] |
|-----|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|--|---|---|---|----------|
| 122 | OH | CH ₂ -CH ₂ | Ethyl | OMe | O-CH=CH-C | | O | O | |
| 123 | OH | CH ₂ =CH ₂ | Methyl | OMe | CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C | | O | O | |

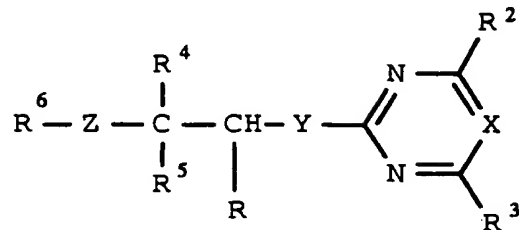
Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung

Zusammenfassung

5

Es werden Carbonsäurederivate,

10



15

in der R-R⁶, X, Y und Z die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

20

25

30

35

40

45